November 1987
(edited August 1988)

1,2-Dichloroethane

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for 1,2-dichloroethane in drinking water is 0.005 mg/L (5 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

1,2-Dichloroethane (ethylene dichloride) is a clear, colourless, oily liquid with a chloroform-like odour and a boiling point of 83.5°C. Its vapour pressure ranges from 5.33 to 14.0 kPa over the temperature range 10 to 30°C. 1,2-Dichloroethane is miscible with most organic solvents and is appreciably soluble in water, with a solubility ranging from 8700 to 9200 mg/L over the temperature range 0 to 25°C. It has a log octanol–water partition coefficient of 1.48.[1]

1,2-Dichloroethane has been reported to be one of the most widely used chemicals in the world.[2] Annual usage in the Great Lakes Basin has been estimated at 900 million kilograms.[3] Canadian production in 1984 was 680 million kilograms, of which 180 million kilograms were exported and 500 million kilograms were consumed domestically.[4]

Almost all of the domestic 1,2-dichloroethane is used as a chemical intermediate in the preparation of vinyl chloride. About 1% is used as a solvent and as a lead scavenger in leaded gasoline formulations.[4] This use has decreased over the past few years and will continue to decrease as the use of lead in fuels drops.[5] 1,2-Dichloroethane enters the environment through atmospheric emissions, waste effluents to waterways and land disposal of liquid and solid wastes.[6] Because of its high volatility, 1,2-dichloroethane that is released to land and water can be expected to be transferred predominantly to the atmosphere. About 1 to 1.7% of total U.S. yearly production was estimated to be released to the environment as emissions.[6]

Exposure

1,2-Dichloroethane was detected frequently in treated drinking water and raw water samples taken from 30 treatment facilities across Canada in 1979.[7] Mean concentrations in treated water were between 4 and 5 µg/L during August and September and less than 1 µg/L in November and December. The overall mean of 31 positive determinations was 3.2 µg/L. Maximum concentrations of 30 and 11 µg/L were found during August and September and during November and December, respectively. 1,2-Dichloroethane was detected at trace levels (0.34 to 0.38 µg/L) in one municipal water supply in Quebec during February 1986, but it was not detected in a later survey, during August 1986, of 18 Quebec municipalities.[8] It was also undetected in 1985 and 1986 surveys of 40 municipalities in the four Maritime provinces,[9,10] in a 1984 survey of seven municipalities in the Niagara River area[11] and in the 1978 to 1985 surveys of 29 municipal water supplies in Alberta.[12] The average daily intake* from drinking water containing 1,2-dichloroethane was estimated to be 0.069 µg/kg bw, based on the mean of 3.2 µg/L observed in the Otson study.[7]

Few data are available on concentrations of 1,2-dichloroethane in foods. Concentrations ranging from 2 to 23 µg/g were found in 11 of 17 different spice oleoresins that had been subjected to solvent extraction with 1,2-dichloroethane.[13] Residues of 1,2-dichloroethane in grain products arising from its use as a grain fumigant are expected to be negligible, as this use was suspended in Canada in 1984. The human intake from food sources was estimated to be negligible.[6]

No Canadian data are available on ambient air concentrations of 1,2-dichloroethane. A review of recent reports revealed that U.S. ambient air concentrations ranged from 0.062 to 6.20 ppb (0.25 to 25 µg/m^3) with an intermediate value of 0.62 ppb (2.5 µg/m^3).[6] Based on these concentrations, the estimated average daily human intake of 1,2-dichloroethane from ambient air is

* This estimate was based on an adult body weight of 70 kg and average daily drinking water consumption of 1.5 L.

0.71 µg/kg bw, with a range of 0.07 to 7.14 µg/kg bw*. Atmospheric concentrations near production facilities were in the order of 10 ppb (40 µg/m^3), and those near end-use facilities ranged from 0.69 to 0.99 ppb (2.8 to 4.0 µg/m^3).[6]

Inhalation would therefore appear to be the primary route of exposure to 1,2-dichloroethane, with 0.71 µg/kg bw or 91% of an estimated total daily intake of 0.78 µg/kg bw derived from this source. The contribution from food is negligible,[6] and estimated intake from drinking water is 0.07 µg/kg bw or 9% of the total.

Analytical Methods and Treatment Technology

The analysis of 1,2-dichloroethane in water at concentrations as low as 0.10 µg/L is possible using the purge and trap method and gas/liquid chromatography instrumentation equipped with a halogen-specific detector.[6] The practical quantitation limit (PQL) (based on the ability of laboratories to measure 1,2-dichloroethane within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.[14]

The removal efficiency of volatile organic compounds by packed tower aeration and granular activated carbon adsorption for chlorinated aliphatic hydrocarbons has been estimated to be 90 to 93%.[14] It would appear that, using advanced technology, a reduction in the concentration of 1,2-dichloroethane in drinking water to less than 1 µg/L would be feasible.

Health Effects

Animal studies with 1,2-dichloroethane have shown that it is rapidly and extensively absorbed via the lungs.[15] Uptake from the gastrointestinal tract was efficient and rapid,[15] although both the rate and extent were vehicle-dependent,[16] peak values for the blood levels being 5 times higher for solutions in water than for solutions in oil. Dermal absorption was shown to be significant in rats, with an absorption rate of 479 nmol/min per square centimetre.[17]

1,2-Dichloroethane was rapidly distributed to all body tissues.[15] As expected from its properties as a general anaesthetic in man, it readily crossed the blood–brain barrier. It was also efficiently transferred to the foetus of the rat.[18]

There was good evidence to show that the metabolism of 1,2-dichloroethane proceeded via two principal pathways. One involved a saturable microsomal (P-450-mediated) oxidation, leading to the formation of 2-chloroacetaldehyde, the putative 1-chloroso-2-chloroethane and, ultimately, glutathione conjugates. A second pathway involved a cytosolic glutathione-dependent pathway leading to glutathione conjugates, such as S-(2-chloroethyl glutathione).[19,20] These metabolites were believed to be involved in covalent binding with DNA, although other metabolites, conjugates and intermediates were also formed.[19,20]

The elimination of 1,2-dichloroethane followed a two- or three-compartment mathematical model after administration by various routes and was dose-dependent.[15,16,21] Material balance studies, following oral and inhalation dosing, have shown that metabolism was the primary elimination mechanism.[15] After the administration of an oral dose of 150 mg/kg bw to rats, 29% was excreted unchanged in exhaled air, 5% was metabolized to carbon dioxide and 60% appeared in the urine as metabolites. After an inhalation exposure to 150 ppm (600 mg/m^3) for six hours, rats were estimated to have received a total dose of 50 mg/kg bw. Of this dose, 2% was excreted unchanged in air, 7% was metabolized to carbon dioxide and more than 84% was recovered as urinary metabolites.

No epidemiological studies on human health effects induced by 1,2-dichloroethane have been published. The characteristic symptoms of poisoning by chlorinated aliphatic hydrocarbons have been reported in acute and chronic occupational exposures to inhaled 1,2-dichloroethane. Nausea, headache, gastrointestinal disturbances, vomiting, rapid and weak pulse, progressive cyanosis, dyspnoea, loss of consciousness and, ultimately, death have been documented.[6] Deaths have also been reported after ingestion of 1,2-dichloroethane, and the acute lethal dose in humans has been estimated to be between 8 and 200 mL (143 to 3571 mg/kg bw).[6]

Acute exposure studies in animals showed that the severity of effects was dependent on the duration and level of exposure to 1,2-dichloroethane. For rats exposed for five to eight hours via inhalation, adverse effects were not elicited at 200 ppm (800 mg/m^3). The first signs of intoxication appeared at a concentration of 300 ppm (1200 mg/m^3) and mortality at about 600 ppm (2400 mg/m^3).[22,23] The acute lethal oral dose in rats was reported to be 680 mg/kg bw.[24] In male and female CD-1 mice, the acute lethal oral doses were 489 and 413 mg/kg bw, respectively.[25] The LD_{50} for skin exposures in rabbits was estimated to be between 2.8 and 4.9 g/kg bw.[6]

In a subchronic study, 15 rats of each sex, eight guinea pigs of each sex, one female and two male rabbits and two male monkeys were exposed to 1,2-dichloroethane vapour at concentrations of 400 and 100 ppm (1600 and 400 mg/m^3) for 7 h/d, five days per week for six months. In addition, a further 15 rats of each sex and eight guinea pigs of each sex were exposed to 200 ppm (800 mg/m^3) for 30 and 36 weeks, respectively.[22] No adverse effects were observed in any

* This estimate was based on a 70-kg man breathing 20 m^3 of air per day.

of the four species exposed to 100 ppm. At the 200 ppm level, no adverse effects were seen in rats, but slight parenchymatous degeneration of the liver, with some vacuolization, was seen in guinea pigs. Severe effects, including hepatotoxicity and death, were observed in rats and guinea pigs exposed at the 400 ppm level.

Chronic studies with 1,2-dichloroethane in animals have been limited to those that were primarily designed as cancer bioassays. There have been two principal studies, one in which both sexes of rats and mice were dosed by gavage with solutions in corn oil[26] and the other in which the same species were exposed by the inhalation route.[27]

In the National Cancer Institute study,[28] the maximum tolerated dose (MTD) and one-half the MTD, determined from preliminary studies, were administered by gavage on five consecutive days per week to 50 Osborne-Mendel rats of each sex, beginning at eight weeks of age, and to 50 B6C3F$_1$ mice, starting at five weeks of age. In addition, 20 animals were given no treatment, and 20 animals were dosed with the vehicle alone for each dose and sex group. Early signs of toxicity in both species indicated that the selected MTDs were inappropriate and necessitated several changes in the administered dosages during the 78 weeks of the study. Thus, the time-weighted average doses received by the male and female rats were 97 and 47 mg/kg bw (MTD and one-half the MTD). For male mice, the doses were 195 and 97 mg/kg bw, and for female mice, 299 and 149 mg/kg bw.

Multiple tumours were induced in both species. A statistically significant increase ($P < 0.05$) in the incidence of squamous cell carcinomas of the forestomach, hemangiosarcomas of the circulatory system and fibromas of the subcutaneous tissue occurred in male rats. There was also a statistically significant increase in the incidence of adenocarcinomas of the mammary gland and hemangiosarcomas of the circulatory system in female rats. Tumours were also observed at other sites, including the spleen, liver, adrenal glands, pancreas, large intestine, subcutaneous tissue and abdominal cavity.

In B6C3F$_1$ mice, there was a statistically significant increase in incidences of hepatocellular carcinomas and alveolar/bronchiolar adenomas in male mice. In female mice, there was a statistically significant increase in incidences of alveolar/bronchiolar adenomas, mammary carcinomas and endometrial tumours.

Supportive evidence for the National Cancer Institute study was available from a pulmonary tumour bioassay[29] in which mice were dosed intraperitoneally with 1,2-dichloroethane in tricaprylin and from a skin application study in mice.[30] Both of these studies showed that 1,2-dichloroethane could induce a significant increase in tumours at sites (e.g., lung and stomach) remote from the point of application.

No evidence of carcinogenicity was found in a recent lifetime inhalation study in which Sprague-Dawley rats and Swiss mice were exposed to concentrations of 1,2-dichloroethane that ranged from 5 to 150 ppm (20 to 600 mg/m^3).[27] Nor was there any evidence of carcinogenicity from an earlier subchronic study in which Wistar rats were exposed to 200 ppm (800 mg/m^3) 7 h/d, five days per week for six months.[22] The apparent discrepancies between inhalation and other routes of exposure in oncogenicity studies have led to considerable discussion.[15,31] Among other factors it was considered that the delivered dose in the inhalation studies was lower than that received by the animals in the oral dosing study and was probably too low to elicit a statistically significant tumour response in the number of animals used.

A recent review has concluded that 1,2-dichloroethane causes gene mutations in bacteria, plants, *Drosophila* and Chinese hamster ovary cells.[32] The results of reproductive and teratogenicity testing have indicated that 1,2-dichloroethane has little potential for producing adverse reproductive effects or for adversely affecting the developing foetus unless the exposure is high enough to produce maternal toxicity.[6,33]

Classification and Assessment

1,2-Dichloroethane is classified in Group II — probably carcinogenic to man (sufficient evidence in animals, inadequate evidence in man) — on the basis that it has been shown to be carcinogenic in both sexes of two animal species. Incorporating a surface area correction and using the robust linear extrapolation model, one can calculate the unit lifetime risk associated with the ingestion of 1 µg/L 1,2-dichloroethane in drinking water to be 1.6×10^{-6} (based on hemangiosarcomas in the circulatory system of male Osborne-Mendel rats)*.[26] These tumours were selected because they represented the most sensitive response and occurred at locations remote from the site of contact with the agent. The estimated concentrations in drinking water corresponding to lifetime risks of 10^{-5}, 10^{-6} and 10^{-7} for the same tumour type based on the model described above are 6.2, 0.62 and 0.062 µg/L.

* Average adult body weight = 70 kg; average daily intake of drinking water = 1.5 L.

Rationale

Because 1,2-dichloroethane is classified as a probable human carcinogen in Group II, the maximum acceptable concentration (MAC) is derived based on consideration of available practicable treatment technology and estimated lifetime cancer risks. Because the MAC must also be measurable by available analytical methods, the PQL is also taken into consideration in its derivation.

An interim MAC (IMAC) of 0.005 mg/L (5 µg/L) for 1,2-dichloroethane was established, therefore, on the basis of the following considerations:

(1) The estimated unit lifetime risk associated with the ingestion of 1 µg/L 1,2-dichloroethane in drinking water is 1.6×10^{-6} (based on hemangiosarcomas in male rats). Therefore, the estimated lifetime risk associated with the ingestion of drinking water containing 5 µg/L 1,2-dichloroethane is 8×10^{-6}. The MAC is considered interim because intake in drinking water is approximately 9% of the total intake, and the estimated total risk from all sources therefore will exceed 1×10^{-5}, which is above the maximum value in the range considered "essentially negligible."

(2) It is unlikely that 1,2-dichloroethane concentrations are reduced significantly during conventional water treatment processes. However, it is possible to achieve concentrations below 1 µg/L using packed tower aeration or granular activated carbon adsorption.

(3) The PQL (based on the ability of laboratories to measure 1,2-dichloroethane within reasonable limits of precision and accuracy) is 5 µg/L.

References

1. Valvani, S.C., Yalnowsky, S.H. and Roseman, T.J. Solubility and partitioning. IV. Aqueous solubility and octanol–water partition coefficients of liquid non-electrolytes. J. Pharm. Sci., 70: 502 (1981).

2. International Agency for Research on Cancer. ARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man, 20: 429 (1979).

3. International Joint Commission. 1981 annual report, Committee on Human Health Effects of Great Lakes Water Quality (1981).

4. Corpus Information Services. CPI product profiles: ethylene dichloride (ECD). Toronto (1985).

5. Senes Consultants Ltd. Drinking water criteria reviews for 1,2-dichloroethane, 1,1,1-trichloroethane and 1,1,2,2-tetrachloroethane. Contract for the Ontario Ministry of the Environment (1985).

6. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). EPA/600/8-84/006F, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC (1985).

7. Otson, R., Williams, D.T. and Bothwell, P.D. Volatile organic compounds at thirty potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1370 (1982).

8. Ayotte, P. Micropollutants organiques, campagnes d'échantillonnage 1986. Direction des eaux souterraines et de consommation, Ministère de l'environnement, Gouvernement du Québec (1987).

9. Lebel, G.L. Volatile organic compounds in Atlantic area drinking water sources. Unpublished report, Monitoring and Criteria Division, Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare (1987).

10. Environment Canada. Data summary reports; federal–provincial drinking water sources, toxic chemical survey, 1985–1986, Newfoundland, Nova Scotia, New Brunswick, Prince Edward Island. Water Quality Branch, Atlantic Region, Moncton (1987).

11. Ontario Ministry of the Environment. Survey of Niagara area and selected Lake Ontario municipal drinking water supplies. Toronto (1984).

12. Alberta Environment. Drinking water survey, 1978–1985. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, Edmonton (1985).

13. Page, B.D. and Kennedy, P.P.C. Determination of methylene chloride, ethylene dichloride and trichloroethylene as solvent residues in spice oleoresins, using vacuum distillation and electron capture detection. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60: 710 (1975).

14. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50(219): 46902 (1985).

15. Reitz, R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. and Watanabe, P.G. Pharmacokinetic and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 190 (1982).

16. Withey, J.R., Collins, B.T. and Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

17. Tsuruta, H. Percutaneous absorption of organic solvents. II. A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. Ind. Health, 15: 131 (1977).

18. Withey, J.R. and Karpinski, K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. Biol. Res. Pregnancy, 6: 79 (1985).

19. Guengerich, F.P., Crawford, W.M., Domradzki, J.Y., McDonald, T.L. and Watanabe, P.G. In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. Toxicol. Appl. Pharmacol., 55: 303 (1980).

20. Anders, M.W. and Livesey, J.C. Metabolism of 1,2-dichloroethanes. In: Ethylene dichloride: a potential health risk? B.N. Ames, P. Infante and R. Reitz (eds.). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY. p. 331 (1980).

21. Withey, J.R. and Collins, B.T. Chlorinated aliphatic hydrocarbons used in the foods industry: the comparative pharmacokinetics of methylene chloride, 1,2-dichloroethane, chloroform and trichloroethylene after i.v. administration in the rat. J. Environ. Pathol. Toxicol., 3: 313 (1980).

22. Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M., McCollister, D.D. and Irish, D.D. Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. Ind. Hyg. Occup. Med., 4: 482 (1951).

23. Heppel, L.A., Neal, P.A., Perrin, T.L., Endicott, K.M. and Porterfield, V.T. Toxicology of 1,2-dichloroethane. III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. J. Exp. Pharmacol. Ther., 83: 53 (1945).

24. McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L., Oyen, F. and Rowe, V.K. Comparative inhalation toxicity of fumigant mixtures. Arch. Ind. Health, 13: 1 (1956).

25. Munson, A.E., Sanders, W.M., Douglas, K.A., Sain, L.E., Kaufmann, B.M. and White, K.L. *In vivo* assessment of immunotoxicity. Environ. Health Perspect., 43: 41 (1982).

26. National Cancer Institute. Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Department of Health, Education and Welfare Publication No. (NIH) 78-1361 (NCI Carcinogenesis Technical Report Series No. 55), Washington, DC (1978).

27. Maltoni, C., Valgimigli, L. and Scarnato, C. Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. In: Ethylene dichloride: a potential health risk? B.N. Ames, P. Infante and R. Reitz (eds.). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY. p. 3 (1980).

28. Weisburger, E. Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. Environ. Health Perspect., 21: 7 (1977).

29. Theiss, J., Stoner, G., Schimkin, M. and Weisberger, E.L. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking water by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res., 37: 2717 (1977).

30. Van Duuren, B., Goldschmidt, B., Loewengart, G., Smith, A., Mechionne, S., Seldman, I. and Roth, D. Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl. Cancer Inst., 63: 1433 (1979).

31. Hooper, K., Gold, L. and Ames, B. The carcinogenicity potency of ethylene dichloride in two animal bioassays: a comparison of inhalation and gavage studies. In: Ethylene dichloride: a potential health risk? B.N. Ames, P. Infante and R. Reitz (eds.). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1980).

32. Fishbein, L. Potential halogenated industrial carcinogenic and mutagenic chemicals. III. Alkane halides, alkanols and ethers. Sci. Total Environ., 2: 223 (1979).

33. Lane, R.W., Riddle, B.L. and Borzelleca, J.F. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 63: 409 (1982).

Novembre 1987
(révisé en août 1988)

Le dichloro-1,2 éthane

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de dichloro-1,2 éthane dans l'eau potable est de 0,005 mg/L (5 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le dichloro-1,2 éthane (dichlorure d'éthylène) est un liquide incolore, huileux et limpide, ayant une odeur ressemblant à celle du chloroforme, dont le point d'ébullition est de 83,5°C. Sa pression de vapeur varie de 5,33 à 14,0 kPa dans la plage de températures allant de 10 à 30°C. Le dichloro-1,2 éthane est miscible avec la plupart des solvants organiques; sa solubilité dans l'eau est appréciable, soit de 8 700 à 9 200 mg/L dans la plage de températures allant de 0 à 25°C. Le logarithme de son coefficient de partage octanol–eau est de 1,48.[1]

On a signalé que le dichloro-1,2 éthane est l'un des produits chimiques dont l'usage est le plus répandu au monde.[2] On estime que son utilisation annuelle est de 900 millions de kilogrammes dans le bassin des Grands Lacs.[3] En 1984, la production canadienne de cette substance est évaluée à 680 millions de kilogrammes, dont 180 millions ont été exportés et 500 millions, utilisés au pays.[4]

La presque totalité du dichloro-1,2 éthane produit au pays sert d'agent chimique intermédiaire dans la préparation du chlorure de vinyle. Environ 1 pour cent de la production sert de solvant ou d'agent d'épuration dans les formulations d'essences au plomb.[4] Cette dernière utilisation a diminué en importance au cours des quelques dernières années, et cette tendance se poursuivra au fur et à mesure que diminuera la consommation de carburant au plomb.[5] Les voies de pénétration du dichloro-1,2 éthane dans l'environnement sont les émissions atmosphériques, les affluents usés déversés dans les voies d'eau ainsi que les déchets liquides et solides enfouis dans le sol.[6] À cause de sa grande volatilité, le dichloro-1,2 éthane déversé dans le sol et l'eau se retrouvera, selon toute probabilité, en majeure partie dans l'atmosphère. D'après des estimations, de 1 à 1,7 pour cent environ de l'ensemble de la production américaine annuelle se retrouve dans l'environnement sous forme d'émissions atmosphériques.[6]

Exposition

En 1979, on a décelé fréquemment du dichloro-1,2 éthane dans des échantillons d'eau potable traitée et des échantillons d'eau brute prélevés à 30 usines de traitement réparties dans l'ensemble du pays.[7] Les concentrations moyennes trouvées dans les eaux traitées variaient de 4 à 5 µg/L en août et en septembre, mais elles étaient inférieures à 1 µg/L en novembre et en décembre. Trente et un dosages ont donné des résultats positifs dont la moyenne globale était de 3,2 µg/L. Les concentrations maximales trouvées étaient de 30 µg/L en août et en septembre et de 11 µg/L, en novembre et en décembre. On a décelé des traces (de 0,34 à 0,38 µg/L) de dichloro-1,2 éthane en février 1986 dans un réseau public d'eau potable du Québec, mais non pas au cours d'une étude subséquente réalisée en août 1986 dans 18 municipalités du Québec.[8] Aucune trace de cette substance n'a été détectée au cours d'études exécutées en 1985 et en 1986 dans 40 municipalités des quatre provinces maritimes,[9,10] pas plus qu'en 1984 dans sept municipalités de la région de la rivière Niagara,[11] ni entre 1978 et 1985 dans les réseaux de distribution d'eau potable de 29 municipalités de l'Alberta.[12] L'apport quotidien moyen* attribué à l'eau potable renfermant du dichloro-1,2 éthane a été évalué à 0,069 µg/kg p.c. d'après la concentration moyenne observée au cours de l'étude réalisée par Otson, soit 3,2 µg/L.[7]

On ne dispose que de peu de données sur les concentrations de dichloro-1,2 éthane présentes dans les produits alimentaires. On a trouvé des concentrations variant de 2 à 23 µg/g dans 11 oléorésines de plantes à épices différentes sur les 17 soumises à une extraction au dichloro-1,2 éthane.[13] Cette substance a déjà été

* Cette évaluation vaut pour un adulte pesant 70 kg et consommant en moyenne chaque jour 1,5 L d'eau potable.

utilisée comme fumigant pour céréales, mais son usage a été interdit au Canada en 1984; on prévoit donc que les résidus ayant cette origine devraient être négligeables dans les produits céréaliers. On estime aussi que chez les humains, l'apport alimentaire serait négligeable.[6]

Nous ne disposons d'aucune donnée sur les concentrations de dichloro-1,2 éthane présentes dans l'air ambiant au Canada. Une étude des rapports publiés récemment a révélé que les concentrations de cette substance dans l'air ambiant variaient de 0,062 à 6,20 parties de milliard (de 0,25 à 25 µg/m^3) aux États-Unis, la valeur intermédiaire étant de 0,62 partie de milliard (2,5 µg/m^3).[6] D'après ces données, on estime que l'apport quotidien moyen de dichloro-1,2 éthane absorbé par les humains avec l'air ambiant est de 0,71 µg/kg p.c. et que la plage de ces concentrations va de 0,07 à 7,14 µg/kg p.c.* Près des usines de production, les concentrations atmosphériques étaient de l'ordre de 10 parties de milliard (40 µg/m^3), alors qu'elles variaient de 0,69 à 0,99 partie de milliard (de 2,8 à 4,0 µg/m^3) près des installations où le produit fini était utilisé.[6]

Il semblerait donc que la principale voie d'exposition au dichloro-1,2 éthane soit l'inhalation, car l'apport quotidien provenant de cette source est de 0,71 µg/kg p.c., c'est-à-dire 91 pour cent de l'apport quotidien total estimé à 0,78 µg/kg p.c. La contribution des denrées alimentaires est négligeable[6] et l'apport estimatif attribué à l'eau potable est de 0,07 µg/kg p.c., soit 9 pour cent du total.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Il est possible de doser des concentrations de dichloro-1,2 éthane supérieures ou égales à 0,10 µg/L dans l'eau par purge et piégeage en se servant d'un chromatographe gaz–liquide muni d'un détecteur spécifique des halogènes.[6] Le seuil pratique d'évaluation quantitative du dichloro-1,2 éthane dans l'eau a été fixé à 5 µg/L (fondé sur la capacité des laboratoires à le doser avec une précision suffisante).[14]

On estime que l'efficacité d'élimination des matières organiques volatiles par passage en tour d'aération garnie et adsorption sur granules de charbon actif se situe entre 90 et 93 pour cent pour les hydrocarbures aliphatiques chlorés.[14] Il semblerait que l'utilisation d'une technique de pointe permettrait de réduire les concentrations de dichloro-1,2 éthane dans l'eau potable à moins de 1 µg/L.

* Les calculs ont été faits pour un homme pesant 70 kg respirant chaque jour 20 m^3 d'air.

Effets sur la santé

Les résultats d'études réalisées chez des animaux montrent que le dichloro-1,2 éthane est rapidement absorbé par les poumons en quantités importantes.[15] L'assimilation à partir du tube digestif est efficace et rapide,[15] bien que la vitesse d'assimilation et la quantité assimilée soient fonction du vecteur,[16] car les concentrations sanguines maximales sont cinq fois plus élevées pour une solution aqueuse que pour une solution oléagineuse. L'absorption par voie dermique s'est avérée importante chez le rat, un taux d'absorption de 479 nmol/min par centimètre carré ayant été observé.[17]

Le dichloro-1,2 éthane s'est diffusé rapidement à tous les tissus organiques.[15] Comme ses propriétés en tant qu'anesthésique général pour l'homme le laissaient prévoir, cette substance traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique. Chez le rat, cette substance est aussi transmise efficacement au foetus.[18]

Des données valables montrent que la métabolisation du dichloro-1,2 éthane suit deux voies principales : premièrement, une oxydation microsomique par un système saturable (médiation par le cytochrome P450) avec formation de chloro-2 acétaldéhyde, de l'hypothétique chloroso-1 chloro-2 éthane et, finalement, de conjugués glutathioniques. Deuxièmement, une voie cytosolique glutathion-dépendante menant à des conjugués glutathioniques, tel le S-(chloro-2 éthyle) glutathion.[19,20] D'après les auteurs, ces métabolites formeraient des liens covalents avec l'ADN, bien qu'il y ait aussi formation d'autres métabolites, conjugués et intermédiaires.[19,20]

Après administration par diverses voies, l'élimination du dichloro-1,2 éthane se fait selon un modèle mathématique à deux ou à trois compartiments, de façon proportionnelle à la dose.[15,16,21] Des études du bilan des matières après administration par voie orale ou par inhalation ont montré que la métabolisation est le principal mécanisme d'élimination.[15] Chez des rats ayant reçu une dose orale de 150 mg/kg p.c., 29 pour cent de la substance était excrétée sous forme intacte dans l'air expiré, 5 pour cent était métabolisée en gaz carbonique et 60 pour cent se retrouvait dans les urines sous forme de métabolites. Après exposition à une teneur de 150 ppm (600 mg/m^3) par inhalation pendant six heures, des rats auraient reçu une dose totale estimative de 50 mg/kg p.c. De cette dose, 2 pour cent était excrétée sous forme intacte dans l'air, 7 pour cent était métabolisée en gaz carbonique et plus de 84 pour cent se retrouvait dans les urines sous forme de métabolites.

Aucune étude épidémiologique n'a été publiée concernant les effets induits par le dichloro-1,2 éthane sur la santé humaine. On a signalé des symptômes caractéristiques d'une intoxication par des hydrocarbures aliphatiques chlorés chez des personnes

exposées professionnellement à l'inhalation aiguë ou chronique de dichloro-1,2 éthane. Les manifestations suivantes ont été étayées : nausées, céphalée, troubles gastro-intestinaux, vomissements, accélération et affaiblissement du pouls, cyanose progressive, dyspnée, perte de conscience et, finalement, la mort.[6] Des pertes de vie ont été signalées à la suite de l'ingestion de dichloro-1,2 éthane; on estime que la dose létale aiguë[11] chez l'homme est de 8 à 200 mL (de 143 à 3 571 mg/kg p.c.).[6]

Des études sur l'exposition aiguë au dichloro-1,2 éthane ont montré que la gravité des effets varie chez les animaux en fonction de la durée et du niveau d'exposition. De fait, il ne s'est produit aucun effet nocif chez des rats exposés par inhalation à raison de 200 ppm (800 mg/m^3) à cette substance pendant cinq à huit heures. Les premiers signes d'intoxication sont apparus à une concentration de 300 ppm (1 200 mg/m^3); la mortalité survenant à environ 600 ppm (2 400 mg/m^3).[22,23] Les doses suivantes ont été signalées pour la létalité aiguë par voie orale : chez le rat, 680 mg/kg p.c.;[24] chez la souris CD-1 mâle et femelle, 489 et 413 mg/kg p.c., respectivement.[25] Chez le lapin, on a évalué que la DL_{50} en cas d'exposition cutanée variait de 2,8 à 4,9 g/kg p.c.[6]

Au cours d'une étude de toxicité subchronique, 15 rats de chaque sexe, huit cobayes de chaque sexe, deux lapins mâles et un femelle, et deux singes mâles ont été exposés pendant six mois à raison de sept heures par jour, cinq jours par semaine à des concentrations de 400 et de 100 ppm (1 600 et 400 mg/m^3) de vapeurs de dichloro-1,2 éthane. En outre, 15 autres rats de chaque sexe et huit autres cobayes de chaque sexe ont été exposés, respectivement, pendant 30 et 36 semaines à une teneur de 200 ppm (800 mg/m^3).[22] On n'a observé aucun effet nocif chez l'une ou l'autre des quatre espèces exposées à raison de 100 ppm. La concentration de 200 ppm n'a entraîné aucun effet nocif chez le rat. Toutefois, il s'est produit une légère dégénération parenchymateuse du foie, accompagnée d'une certaine vacuolisation, chez le cobaye. Des effets graves (entre autres, une hépatotoxicité et la mort) ont été observés chez les rats et les cobayes exposés à raison de 400 ppm.

Les études de toxicité chronique portant sur le dichloro-1,2 éthane chez les animaux se sont limitées aux dosages biologiques conçus principalement en vue de la détermination du pouvoir cancérogène. Deux études principales ont été réalisées : dans le premier cas, les doses ont été administrées à des rats et souris des deux sexes par gavage avec des solutions d'huile de maïs;[26] dans le deuxième cas, ces deux espèces ont été exposées par voie d'inhalation.[27]

L'étude du National Cancer Institute[28] portait sur l'administration par gavage, à raison de cinq jours consécutifs par semaine, de la dose maximale tolérée (DMT) et de la moitié de la DMT (déterminée au cours d'études préliminaires) à 50 rats Osborne-Mendel de chacun des deux sexes et à 50 souris B6C3F$_1$ âgés respectivement de huit et de cinq semaines au début de l'étude. En outre, 20 animaux n'ont reçu aucun traitement et 20 animaux, uniquement le vecteur pour chacun des groupes établis en fonction de la dose et du sexe. L'apparition de signes précoces de toxicité chez les deux espèces, indiquant que les DMT choisies n'étaient pas appropriées, a nécessité plusieurs changements des doses administrées au cours de l'étude d'une durée de 78 semaines. Ainsi, les doses moyennes pondérées en fonction du temps administrées aux rats mâles et femelles ont été de 97 et 47 mg/kg p.c. (DMT et la moitié de la DMT). Chez la souris mâle, ces doses étaient de 195 et 97 mg/kg p.c. et chez la souris femelle, de 299 et 149 mg/kg p.c.

On a induit des tumeurs multiples chez les deux espèces. Chez le rat mâle, il s'est produit une augmentation statistiquement significative ($P<0,05$) de l'incidence d'épithélioma malpighien de la portion cardiaque de l'estomac, des hémangiosarcomes de l'appareil circulatoire et des fibromes des tissus sous-cutanés. Chez le rat femelle, il s'est aussi produit une augmentation significative, sur le plan statistique, de l'incidence des adénocarcinomes de la glande mammaire et des hémangiosarcomes de l'appareil circulatoire. On a également observé la présence de tumeurs à d'autres endroits, dont la rate, le foie, les surrénales, le pancréas, le gros intestin, les tissus sous-cutanés et la cavité abdominale.

Chez la souris B6C3F$_1$ mâle, on a constaté aussi une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes alvéo-bronchiolaires. Chez la souris femelle de la même lignée, il s'est produit une augmentation importante sur le plan statistique de l'incidence des adénomes alvéo-bronchiolaires, des carcinomes mammaires et des tumeurs endométriales.

L'étude du National Cancer Institute s'appuyait sur les données d'une recherche de l'activité biologique portant sur les tumeurs pulmonaires,[29] au cours de laquelle des souris ont reçu par voie intrapéritonéale des doses de dichloro-1,2 éthane dans de la tricapryline, ainsi que d'une étude sur l'application cutanée de cette substance chez la souris.[30] D'après ces deux études, le dichloro-1,2 éthane pourrait induire une augmentation significative de l'incidence tumorale à des sites éloignés du point d'application tels que les poumons et l'estomac.

Une étude récente portant sur l'administration à des rats Sprague-Dawley ainsi qu'à des souris Swiss de doses de dichloro-1,2 éthane variant de 5 à 150 ppm (de 20 à 600 mg/m^3), par voie d'inhalation pendant toute la durée de la vie, n'a fourni aucune preuve de cancérogénicité.[27] On n'a pu obtenir aucune preuve de

carcinogénicité au cours d'une étude de toxicité subchronique réalisée auparavant où des rats Wistar avaient été exposés sept heures par jour, cinq jours par semaine, pendant six mois à une concentration de 200 ppm (800 mg/m^3).[22] Les écarts apparents entre les résultats des études sur le pouvoir oncogène de cette substance administrées par inhalation et par d'autres voies d'exposition ont donné lieu à bien des discussions.[15,31] Entre autres facteurs, on a envisagé la possibilité que la dose délivrée au cours des études sur l'exposition par inhalation ait été plus faible que celle reçue par les animaux lors de l'étude sur l'administration par voie orale et qu'elle ait été probablement trop faible pour provoquer une réponse tumorale statistiquement significative chez le petit nombre de sujets étudiés.

D'après les conclusions d'une étude récente, le dichloro-1,2 éthane entraîne des mutations génétiques chez les bactéries, les végétaux, *Drosophila* et les cellules d'ovaires de hamsters chinois.[32] Les résultats d'études portant sur la reproduction et le pouvoir tératogène ont indiqué que, à moins d'exposition à une teneur suffisamment élevée pour entraîner une toxicité chez la mère, il y a peu de risque que le dichloro-1,2 éthane occasionne des effets nocifs sur la reproduction ou le développement du foetus.[6,33]

Classification et évaluation

Le dichloro-1,2 éthane a été classé dans le Groupe II — substances probablement cancérogènes pour l'homme (données suffisantes chez les animaux; données insuffisantes chez l'homme) — parce qu'il s'est avéré cancérogène pour les deux sexes chez deux espèces animales. Le risque unitaire lié à l'ingestion de dichloro-1,2 éthane pendant toute une vie à raison de 1 µg/L dans l'eau potable a été évalué à $1,6 \times 10^{-6}$ en se fiant à une extrapolation linéaire grossière des données obtenues lors d'une étude de l'incidence des hémangiosarcomes de l'appareil circulatoire chez le rat Osborne-Mendel mâle, avec incorporation d'une correction en fonction de la superficie exposée*.[26] Ces tumeurs ont été choisies parce qu'elles représentaient la réaction la plus sensible et qu'elles apparaissaient loin du site de contact avec l'agent. D'après le modèle mentionné ci-dessus, les concentrations estimatives de cette substance dans l'eau potable qui correspondent à des risques de 10^{-5}, de 10^{-6} et de 10^{-7} pour toute la durée de la vie sont 6,2, 0,62 et 0,062 µg/L.

Justification

Comme on a classé le dichloro-1,2 éthane dans le Groupe II (substances probablement cancérogènes pour l'homme), on fixe la concentration maximale acceptable (CMA) en fonction des techniques de traitement pratiquement disponibles et des risques calculés de cancer au cours de la vie. Il faut également que la CMA soit mesurable par les méthodes d'analyse disponibles; on a donc tenu compte du seuil pratique d'évaluation quantitative dans son calcul.

On a donc fixé une CMA provisoire de dichloro-1,2 éthane dans l'eau potable à 0,005 mg/L (5 µg/L) à partir des considérations suivantes :

(1) Le risque de cancer au cours de la vie causé par l'ingestion de 1 µg/L de dichloro-1,2 éthane en eau potable est de $1,6 \times 10^{-6}$ (en se fondant sur l'incidence d'hémangiosarcomes chez le rat mâle). Par conséquent, le risque de cancer au cours de la vie causé par l'ingestion d'eau potable renfermant 5 µg/L de dichloro-1,2 éthane est de 8×10^{-6}. La CMA est considérée provisoire parce que la dose fournie par l'eau potable constitue environ 9 pour cent de l'apport total, de sorte que le risque total estimatif posé par toutes les sources est donc supérieur à 1×10^{-5}, ce qui dépasse la valeur maximale dans la plage qu'on considère comme «fondamentalement négligeable».

(2) Il est peu probable qu'on puisse réduire notablement la concentration de dichloro-1,2 éthane dans l'eau potable par les techniques habituelles de traitement. L'aération dans une tour garnie ou l'adsorption sur granules de charbon actif permet cependant d'obtenir des concentrations inférieures à 1 µg/L.

(3) Le seuil pratique d'évaluation quantitative du dichloro-1,2 éthane (fondé sur la rapidité des laboratoires à le doser avec une précision suffisante) est de 5 µg/L.

Références bibliographiques

1. Valvani, S.C., Yalnowsky, S.H. et Roseman, T.J. Solubility and partitioning. IV. Aqueous solubility and octanol–water partition coefficients of liquid non-electrolytes. J. Pharm. Sci., 70: 502 (1981).

2. Centre internationale de recherche sur le cancer. Some halogenated organics. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man, 20: 429 (1979).

3. Commission mixte internationale. Rapport annuel de 1981 du Comité sur les effets de la qualité de l'eau des Grands Lacs sur la santé humaine (1981).

4. Corpus Information Services. CPI product profiles: ethylene dichloride (EDC). Toronto (1985).

5. Senes Consultants Ltd. Drinking water criteria reviews for 1,2-dichloroethane, 1,1,1-trichloroethane and 1,1,2,2-tetrachloroethane. Contrat passé avec le ministère de l'Environnement de l'Ontario (1985).

6. U.S. Environmental Protection Agency. Health assessment document for 1,2-dichloroethane (ethylene dichloride). EPA/600/8-84/006F, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC (1985).

* Poids corporel moyen d'un adulte = 70 kg; consommation quotidienne moyenne d'eau potable = 1,5 L.

7. Otson, R., Williams, D.T. et Bothwell, P.D. Volatile organic compounds at thirty potable water treatment facilities. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 65: 1370 (1982).

8. Ayotte, P. Micropolluants organiques, campagnes d'échantillonnage 1986. Direction des eaux souterraines et de consommation, ministère de l'Environnement, Gouvernement du Québec (1987).

9. Lebel, G.L. Volatile organic compounds in Atlantic area drinking water sources. Rapport non publié, Division de la surveillance et des critères, Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (1987).

10. Environnement Canada. Data summary reports; federal–provincial drinking water sources, toxic chemical survey, 1985–1986, Newfoundland, Nova Scotia, New Brunswick, Prince Edward Island. Direction de la qualité des eaux, région de l'Atlantique, Moncton (1987).

11. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Survey of Niagara area and selected Lake Ontario municipal drinking water supplies. Toronto (1984).

12. Alberta Environment. Drinking water survey, 1978–1985. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, Edmonton (1985).

13. Page, B.D. et Kennedy, P.P.C. Determination of methylene chloride, ethylene dichloride and trichloroethylene as solvent residues in spice oleoresins, using vacuum distillation and electron capture detection. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 60: 710 (1975).

14. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; volatile synthetic organic chemicals. Fed. Regist., 50 (219): 46902 (1985).

15. Reitz, R.H., Fox, T.R., Ramsey, J.C., Quast, J.F., Langvardt, P.W. et Watanabe, P.G. Pharmacokinetic and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. Toxicol. Appl. Pharmacol., 62: 190 (1982).

16. Withey, J.R., Collins, B.T. et Collins, P.G. Effect of vehicle on the pharmacokinetics and uptake of four halogenated hydrocarbons from the gastrointestinal tract of the rat. J. Appl. Toxicol., 3: 249 (1983).

17. Tsuruta, H. Percutaneous absorption of organic solvents. II. A method for measuring the penetration rate of chlorinated solvents through excised rat skin. Ind. Health, 15: 131 (1977).

18. Withey, J.R. et Karpinski, K. The fetal distribution of some aliphatic chlorinated hydrocarbons in the rat after vapor phase exposure. Biol. Res. Pregnancy, 6: 79 (1985).

19. Guengerich, F.P., Crawford, W.M., Domradizki, J.Y., McDonald, T.L. et Watanabe, P.G. In vitro activation of 1,2-dichloroethane by microsomal and cytosolic enzymes. Toxicol. Appl. Pharmacol., 55: 303 (1980).

20. Anders, M.W. et Livesey, J.C. Metabolism of 1,2-dichloroethane. Dans : Ethylene dichloride: a potential health risk? B.N. Ames, P. Infante et R. Reitz (éditeurs). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY. p. 331 (1980).

21. Withey, J.R. et Collins, B.T. Chlorinated aliphatic hydrocarbons used in the food industry: the comparative pharmacokinetics of methylene chloride, 1,2-dichloroethane, chloroform and trichloroethylene after i.v. administration in the rat. J. Environ. Pathol. Toxicol., 3: 313 (1980).

22. Spencer, H.C., Rowe, V.K., Adams, E.M., McCollister, D.D. et Irish, D.D. Vapor toxicity of ethylene dichloride determined by experiments on laboratory animals. Ind. Hyg. Occup. Med., 4: 482 (1951).

23. Heppel, L.A., Neal, P.A., Perrin, T.L., Endicott, K.M. et Porterfield, V.T. Toxicology of 1,2-dichloroethane. III. Its acute toxicity and the effect of protective agents. J. Exp. Pharmacol. Ther., 83: 53 (1945).

24. McCollister, D.D., Hollingsworth, R.L., Oyen, F. et Rowe, V.K. Comparative inhalation toxicity of fumigant mixtures. Arch. Ind. Health, 13: 1 (1956).

25. Munson, A.E., Sanders, W.M., Douglas, K.A., Sain, L.E., Kaufmann, B.M. et White, K.L. *In vivo* assessment of immunotoxicity. Environ. Health Perspect., 43: 41 (1982).

26. National Cancer Institute. Bioassay of 1,2-dichloroethane for possible carcinogenicity. Publication n° (NIH) 78-1361 du Department of Health, Education and Welfare (n° 55 de la série de rapports techniques du NCI sur la cancérogenèse). Washington, DC (1978).

27. Maltoni, C., Valgimigli, L. et Scarnato, C. Long-term carcinogenic bioassays on ethylene dichloride administered by inhalation to rats and mice. Dans : Ethylene dichloride: a potential health risk? B.N. Ames, P. Infante et R. Reitz (éditeurs). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY. p. 3 (1980).

28. Weisburger, E. Carcinogenicity studies on halogenated hydrocarbons. Environ. Health Perspect., 21: 7 (1977).

29. Theiss, J., Stoner, G., Schimkin, M. et Weisberger, E.L. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking water by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res., 37: 2717 (1977).

30. Van Duuren, B., Goldschmidt, B., Loewengart, G., Smith, A., Mechionne, S., Seldman, I. et Roth, D. Carcinogenicity of halogenated olefinic and aliphatic hydrocarbons in mice. J. Natl. Cancer Inst., 63: 1433 (1979).

31. Hooper, K., Gold, L. et Ames, B. The carcinogenicity potency of ethylene dichloride in two animal bioassays: a comparison of inhalation and gavage studies. Dans : Ethylene dichloride: a potential health risk? B.N. Ames, P. Infante et R. Reitz (éditeurs). Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1980).

32. Fishbein, L. Potential halogenated industrial carcinogenic and mutagenic chemicals. III. Alkane halides, alkanols and ethers. Sci. Total Environ., 2: 223 (1979).

33. Lane, R.W., Riddle, B.L. et Borzelleca, J.F. Effects of 1,2-dichloroethane and 1,1,1-trichloroethane in drinking water on reproduction and development in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 63: 409 (1982).